

Patofiziološka i molekulska osnova kognitivnih poremećaja u oboljelih od zloćudnih bolesti

Patohophysiological and molecular bases of cognitive dysfunction in cancer patients

Duška Petranović^{1*}, Gorazd Pilčić¹, Renata Dobrila-Dintinjana², Paula Podolski³,
Vlatka Sotošek-Tokmadžić⁴, Gordana Laškarin⁴

Sažetak. U suvremenoj znanstvenoj i stručnoj literaturi sve je više navoda o kognitivnim poremećajima u oboljelih od zloćudnih bolesti koji mogu biti uzrokovani samim zloćudnim procesom (smještaj unutar središnjeg živčanog sustava ili oštećenje tkiva u sklopu paraneoplastičkog sindroma), njegovim liječenjem (radioterapijom, kemoterapijom ili kirurškim tehnikama), genetskim čimbenicima, infekcijom, anemijom, promjenama u imunološkom sustavu, metaboličkim poremećajem i/ili nutritivnim deficitima. Mogu se pojaviti u ranoj fazi zloćudne bolesti, neposredno prije njezinog otkrivanja ili započinjanja liječenja, u tijeku liječenja, a mogu trajati dugo nakon uspješnog izlječenja. Poremećaji pamćenja, učenja, koncentracije, računanja ili razmišljanja bilježe se u rasponu od blagih do vrlo teških poremećaja, koji sliče presenilnoj demenciji. Kognitivni poremećaji za oboljele od zloćudne bolesti predstavljaju značajne smetnje zbog svog utjecaja na kvalitetu života, radnu sposobnost i društvene aktivnosti, stoga se danas u svijetu podupiru istraživanja patofizioloških mehanizama nastanka kognitivnih poremećaja u takvih pacijenata. Cilj je otkriti pacijente sa zloćudnom bolešću koji imaju povećanu sklonost razvoja kognitivnih poremećaja u času postavljanja dijagnoze ili na samom početku liječenja na osnovi svoje genske predispozicije, kako bi se terapija zloćudne bolesti mogla tome prilagoditi i po mogućnosti spriječiti posljedice kognitivnih oštećenja. U ovom radu prikazujemo pregled literature i dosadašnje spoznaje o patofiziološkim i imunopatofiziološkim mehanizmima povezanosti zloćudne bolesti i kognitivnih funkcija.

Glavne riječi: biološki markeri; kognicija; paraneoplastični sindromi; tumor; živčani sustav

Abstract. Recent studies showed clear evidence of neurocognitive deficits in patients with malignant disease. Cognitive disorders in these patients may be due to the malignant tumor (localization in the CNS or tissue damage as a part of the paraneoplastic syndrome), its treatment, infection, anemia, immune, genetic and metabolic disorders, nutritional deficiency, or a combination of these and many other factors. The first studies on this topic have focused on cognitive dysfunction as a side effect of chemotherapy, but recent evidence shows that they can occur at any stage of the malignancy, even before diagnosis, during therapy and long time after successful cure. Learning, memorizing, concentration, thinking and other cognitive and psychomotor disturbances could vary from very mild to serious deficits like dementia. Cognitive dysfunction in cancer patients is an important issue, because of its impact on the everyday quality of life, especially in the working, cognitive and social activities. Although many previous studies on the subject found some role of various cytokines, genes and other factors, scientists agree that we are still far from complete explanation of complex etiology of cognitive impairment in patients with malignant diseases. The aim of those studies was to discover and prevent cognitive deterioration in vulnerable cancer patients. We present here the literature review and the findings on pathophysiological and immunopathophysiological mechanisms of cognitive dysfunctions in cancer patients.

Key words: biological markers; cancer; cognition; nervous system; paraneoplastic syndromes

¹ Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

² Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

³ Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Zagreb, Zagreb

⁴ Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Primljeno: 21. 3. 2014.

Prihvaćeno: 16. 6. 2014.

*Dopisni autor:

Prim. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.
Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: duska.petranovic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Prošlih desetljeća većina testova za procjenu kognitivnih funkcija, koji su se rutinski koristili u svakodnevnoj kliničkoj praksi, nije posjedovala dovoljnu osjetljivost te su se tegobe pacijenata s malignim oboljenjima, i to ponajprije žena s liječenim i/ili izliječenim karcinomom dojke, pripisivala depresiji, zabrinutosti oko bolesti i liječenja te psihofizičkim stresom¹. Tek se razvojem osjetljivijih tehnika ispitivanja kognitivnih funkcija

Kognicija je važan segment kvalitete života oboljelih od zloćudnih bolesti.

Dugotrajna ili trajna kognitivna oštećenja, tzv. „chemobrain“, bilježe se u 15 – 50 % pacijenata koji su preživjeli zloćudnu bolest a liječeni su kemoterapijom.

shvatilo da oboljeli od zloćudnih bolesti zaista proživljavaju teška kognitivna oštećenja, koja su se većinom pripisivala neželjenim učincima kemoterapije, stoga su nazvana *chemobrain* ili *chemofog*¹⁻³. Najveći izazov kod *chemobrain*a, kako kaže dr. Ganz, njegova je „nevidljivost“: „Ja izgledam zdravo, tako da ljudi misle da sam dobro. Ali moj mozak još uvijek nije dobro...“¹. Vrlo je teško definirati što je to zapravo kognicija. Prihvatljiva definicija bila bi da kognicijom nazivamo mentalne procese koji su u podlozi prosuđivanja, odlučivanja, rješavanja problema, zamišljanja i drugih aspekata mišljenja, a kognitivnim poremećajima (deficitima ili disfunkcijama) nazivamo poteškoće u obradi informacija te u mentalnim procesima kao što su održavanje pažnje, misaonih procesa, pamćenja i druge¹⁻³.

U pacijenata u kojih se razvio „chemobrain“ ili kognitivno oštećenje nakon kemoterapije (engl. *post-chemotherapy cognitive impairment* – PCCI) ili kognitivna disfunkcija inducirana kemoterapijom (engl. *Chemotherapy-induced cognitive dysfunction or impairment*) uočavaju se blage smetnje, pri čemu pacijenti ne mogu izvršiti određene radnje do kraja ili nisu sposobni učiti nove vještine, pa sve do teških oštećenja koja podsjećaju na presenilnu demenciju – Alzheimerovu bolest³.

S vremenom se razvila i posebna znanost, psiho-onkologija, kojoj se pridaje velika važnost u cjelo-

vitom interdisciplinarnom liječenju oboljelih od zloćudnih bolesti, a koja se bavi psihološkim i sociološkim čimbenicima te proučava obrasce ponašanja u svim fazama zloćudne bolesti. S obzirom na to da su neuroimunološka istraživanja počela rasvijetljivati patofiziološke i molekulske osnove mentalnih poremećaja, razvila se potpuno nova znanost – psihoneuroimunoonkologija, čiji je cilj ispitati različite aspekte i mehanizme povezanosti kognitivnih poremećaja i zloćudne bolesti.

Osim što je bitna sastavnica kvalitete života, kognicija se pokazala kao nezavisni čimbenik preživljenja u nekih tumora, te je time ova tema dodatno dobila na značaju⁴. Godine 2003. održan je prvi radni sastanak o kognitivnim poremećajima u pacijenata sa zloćudnim bolestima (*Cognitive Workshop, Banff, Canada, 2003*). Neuropsiholozi, klinički i eksperimentalni psiholozi, onkolozi i radiolozi prikazali su svoja istraživanja i zaključili da neki pacijenti pokazuju kognitivne poremećaje već prije ikakvog liječenja, neki neposredno nakon ili dugo vremena poslije terapije te da su u nekih pacijenata oštećenja trajna. U rujnu 2006. godine održan je drugi radni sastanak u Italiji (Venecija) kada je osnovan Međunarodni odbor za istraživanje kognicije i raka (engl. *International Cognition and Cancer Task Force; ICCTF*)⁵. U ovome radu prikazujemo do sada objavljene rezultate istraživanja o povezanosti različitih patofizioloških mehanizama i molekulskih biljega s kognitivnim promjenama u pacijenata sa zloćudnim tumorima.

KOGNITIVNA OŠTEĆENJA KOJA PRETHODE TERAPIJI MALIGNIJE BOLESTI

Oboljeli od ekstrakranijalnih zloćudnih bolesti i bez metastaza u mozak pokazuju sustavne simptome, kognitivne poremećaje i promjene raspoloženja već u vrijeme kliničke dijagnoze, odnosno prije kirurškog liječenja, kemoterapije ili radioterapije. Do sada, međutim, postoje tek ograničene informacije o promjenama moždanog metabolizma i funkcionalnog statusa u pacijenata sa sustavnom zloćudnom bolesti prije početka liječenja⁶. U današnje vrijeme sve se više pridaje važnost istraživanju imunobiologije mozga te utjecaju citokina na nastanak kognitivnih poremećaja. Osim citokina kao mogućih čimbenika u nastanku oštećenja

kognitivnih funkcija navodi se još niz čimbenika među kojima treba naglasiti i ulogu genetičkih, hormonskih čimbenika te promjena na razini autonomnog živčanog sustava.

Citokini i drugi upalni markeri

Zbog postojanja krvno-moždane barijere mozak se često promatrao kao izolirani organ, no danas se mozak gleda kao imunološki aktivan organ koji je u neposrednoj vezi s imunološkim i endokrinim sustavom^{7,8}. Mozak je lokalno imunološki aktivan, ali i uključen u složena sustavna imunološka međudjelovanja. S obzirom na središnju ulogu citokina u neuroimunoendokrinološkim procesima, pretpostavlja se da ove molekule utječu na kogniciju različitim mehanizmima⁸.

Citokini imaju neuroregulatornu funkciju i djeluju kao glavni posrednici u komunikaciji između imunološkog sustava i središnjeg živčanog sustava^{7,8}. Oni uzrokuju povišenu temperaturu povisujući termoregulacijsku točku u hipotalamusu⁹ i mijenjaju razinu neurotransmitera u mozgu¹⁰. U skladu s njihovom ulogom posrednika dvosmjerne komunikacije između središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) i imunološkog sustava, citokini imaju ključnu ulogu u aktivaciji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, kakva se može vidjeti u stresu i depresiji¹⁰. Te središnje učinke citokini ostvaruju putem svojih receptora lokaliziranih na raznim moždanim strukturama, kao što su hipokampus, hipotalamus, moždana kora i mali mozak^{7,8}. Periferni citokini prodiru kroz krvno-moždanu barijeru izravno, aktivnim transportom ili posredno preko stimulacije nervusa vagusa^{7,8,11,12}. Citokini utječu na kolinergičke i dopaminergične puteve uključene u kogniciju^{7,8}. Mogu modulirati funkciju neurona i glija stanica i olakšati regeneraciju neurona ili neurodegeneraciju¹³. Postoji mnoštvo dokaza da upalni mehanizmi unutar SŽS-a pridonose kognitivnim oštećenjima zbog citokinima posredovanog međudjelovanja neurona i glija stanica¹³. Osim njihovih izravnih učinaka na rad mozga, ovi citokini također pokreću kaskadu hormona stresa koji mogu utjecati na raspoloženje i kogniciju te imati zasebne učinke na moždane neurotransmitterske sustave¹⁰. Složeni kognitivni sustavi, kao što su oni kojima su podloga vjerska uvjerenja, mogu modulirati učinke stresa na imunološki sustav. Neizravni način kojim peri-

ferni ili središnji citokinski poremećaj regulacije može utjecati na kogniciju uključuju narušenu regulaciju spavanja, nedostatak mikronutrijenata izazvanih gubitkom apetita i poremećajima rada endokrinih žlijezda¹⁴. Proupalni citokini mogu imati središnju ulogu u nastanku i razvoju raka. Promjene u koncentraciji serumskih citokina kao što su interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha-TNFα*), koji su objedinjeni u vrijednosti koncentracije C-reaktivnog proteina, povezani su s fizičkim, kognitivnim i afektivnim simptomima^{15,16}. IL-6 je vjerojatno posrednik kognitivnih poremećaja, jer prodire kroz krvno-moždanu barijeru izravno preko aktivnog transportnog mehanizma^{18,22-24}, što je u skladu s rezultatima Ishikawae i sur.¹⁷ koji ukazuju da razina IL-6 u plazmi utječe na fizičke i kognitivne funkcije pacijenata s uznapredovalim stadijem raka. Citokini interleukin 1beta (IL-1β) i TNF-α nisu povezani sa simptomima povezanim s rakom prema radu Ishikawa i sur.¹⁷ Kao čimbenici nastanka kognitivnih disfunkcija navode se interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5), interleukin 8 (IL-8), interleukin 13 (IL-13), interferon gama (INFγ), alfa1-antikimotripsin (AKT) i drugi¹⁸⁻²⁰. Osim njihovih izravnih učinaka na rad mozga, ovi citokini također pokreću kaskadu hormona stresa koji mogu utjecati na raspoloženje i kogniciju te imati zasebne učinke na moždane neurotransmitterske sustave. Multivarijantna analiza je pokazala da je jedino razina VEGF-a (engl. *vascular endothelial growth factor*) u plazmi značajna kao neovisna odrednica emocionalnog funkcioniranja, te je VEGF potencijalna meta za pokušaj liječenja, tj. umanjenja emocionalnih disfunkcija vezanih uz malignu bolest²¹, no njegova se uloga u kognitivnim funkcijama još istražuje.

Genski čimbenici

Nekoliko studija koje su proučavale genom otkrile su polimorfizme gena uključenih u višestruke signalne puteve (npr. upale, dopamin, DNA replikacija, oksidativni stres) koji su vjerojatno uključeni i u nastanak gubitka kognitivnih sposobnosti pri normalnom starenju, Alzheimerovoj bolesti i drugim bolestima povezanim s kognitivnim oštećenjima²². Genske varijante opisuju se pogotovo u pacijenata s povećanim rizikom kognitivnih pore-

mećaja godinama nakon izlječenja, odnosno preživljenja zloćudne bolesti. Kao primjer možemo navesti polimorfizme gena koji kodiraju glikolipoprotein apolipoprotein E (ApoE)²³ i enzim katekol-O-metiltransferaze (engl. *Catechol-O-methyltransferase* – *COMT*)²⁴. Naime ApoE, koji sintetiziraju uglavnom astrociti, kompleksni je glikolipoprotein odgovoran za normalan metabolizam masti, a uz to ima važnu ulogu u neuralnoj regeneraciji i plastičnosti, poglavito nakon ozljeda. ApoE ima tri izoforme $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$ različite strukture i funkcije.

U nastanku oštećenja kognitivnih funkcija navode se, osim citokina, i genetski, hormonski čimbenici, kao i promjene na razini autonomnog živčanog sustava.

je. $\epsilon 4$ izoforma Apo3 direktno se povezuje s nastankom ateroskleroze, cerebrovaskularnom bolesti, kognitivnim smetnjama te smanjenjem mase hipokampusa. Stoga osobe s prisutnim alelom $\epsilon 4$ vrlo rano oboljevaju od Alzheimerove demencije, a oboljeli od zloćudnih bolesti s prisutnim $\epsilon 4$ alelom pokazuju značajno slabije kognitivne funkcije od onih bez prisutnosti $\epsilon 4$ alela. COMT pripada skupini enzima koji sudjeluju u metabolizmu katekolamina kao što su epinefrin, norepinefrin, a posebice dopamina u prefrontalnom korteksu. COMT protein je kodiran COMT genom i dvije su varijante koje nastaju zamjenom metionina i valina na 158. mjestu (COMT Val¹⁵⁸Met). Kod osoba s COMT Val, a za razliku od COMT Met, dolazi do bržeg metabolizma dopamina s posljedičnom nižom razinom slobodnog dopamina koji ima kritičnu ulogu u kognitivnim procesima. Tako u pacijentica liječenih od karcinoma s oblikom COMT Val nalazimo značajno izraženije poremećaje u kognitivnim procesima negoli u pacijentica s COMT Met oblikom^{25,26}.

Hormonski čimbenici

Utjecaj hormona na kognitivne funkcije može se vidjeti iz niza istraživanja provedenih kod pacijentica u razdoblju nakon menopauze, koje primaju hormonsku nadomjesnu terapiju (estrogenom ili estrogenom i progesteronom)²⁷. Estrogen povoljno utječe na kognitivne funkcije, a estrogen s progesteronom nema takav učinak korišten u te-

rapijske svrhe nakon menopauze. Dokazano je da mozak obiluje estrogenskim receptorima poglavito u bazalnim dijelovima frontalnog dijela. Bazalni dio frontalnog korteksa važan je izvor kolinergične inervacije hipokampusa²⁸. Kolinergični sustav važan je za nadziranje pamćenja i učenja, dok je hipokampus primarno područje mozga odgovorno za kognitivne procese. Prema tome estrogen ima važnu ulogu u očuvanju kognitivnih funkcija posredstvom aktivacije kolinergičnog sustava, što je dokazano i u ljudi i na životinjskim modelima²⁸.

Promjene na razini autonomnog živčanog sustava

Kognitivni procesi djeluju na aktivaciju autonomnog živčanog sustava. Ova veza nije jedno-smjerna već i sam autonomni živčani sustav djeluje na kognitivne procese²⁹. Opisuju se dvije osi koje pobuđuju imunološki odgovor i uzrokuju oštećenje tkiva nakon stresa. Prva je „adrenokortikalna os“, koja povezuje stres sa sekrecijom steroidnih hormona i aktivacijom NKT stanica. Druga os je „os simpatičkih živaca“ koja povezuje stres sa stimulacijom simpatičkih živaca i lučenjem kateholamina te aktivacijom granulocita i limfocita²⁹. Putem ovih osi NKT stanice uzrokuju citotoksično oštećenje tkiva posredovano citotoksičkim medijatorom perforinom, dok granulociti oštećuju tkiva proizvodnjom superoksida³⁰.

Poslije operacija i nakon psihičkog stresa o saznanju da osoba boluje od zloćudne bolesti dolazi do sustavnog i lokalnog oslobađanja kateholamina te se pretpostavlja da na okrajinama živčana vlakna tvore „sinapse“ s leukocitima. Od ranije je poznato da simpatikus inervira limfatičke organe i da većina leukocita izražava adrenergičke receptore²⁹.

Kateholamini neposredno potiskuju staničnu imunost uključujući funkcije stanica NK, citotoksičnih limfocita T te aktivnost makrofaga u pokusima *in vitro*³⁰, što smanjuje učinkovitost imunoloških mehanizama nadzora tumorskog rasta. Kateholamini smanjuju stanicama posredovanu imunost tako da smanjuju nastanak makrofaga, smanjuju lučenje pro-upalnih citokina poput IL-12, TNF- α , and IFN- γ , dok potiču oslobađanje protuupalnih i tolerogenih čimbenika kao što su IL-10 i TGF- β ³¹.

KOGNITIVNA OŠTEĆENJA TIJEKOM LIJEČENJA MALIGNE BOLESTI

Smetnje pamćenja, raspoloženja i motoričkih funkcija navodi 18 % pacijenata koji primaju standardnu antitumorsku terapiju (citotoksičnu kemoterapiju ili radioterapiju) te više od 50 % onih koji dobivaju imunoterapiju (citokini, npr. interferon) ili lijekove za terapiju komplikacija bolesti (imunosupresivi, antibiotici, kortikosteroidi, analgetici itd.)³². Oštećenja mogu biti dugotrajna.

Kognitivni problemi javljaju se u oko 20 – 70 % pacijenata koji primaju standardne doze kemoterapije³³. Poremećaji se mogu javljati u rasponu od nezamjetnih promjena raspoloženja do vrlo ozbiljnih poteškoća koje mogu ometati svakodnevni život, radnu sposobnost i međuljudske odnose. Istodobno, pacijenti pate od poremećaja raspoloženja, malaksalosti i bola vezanih uz svoju osnovnu bolest, čije liječenje također pridonosi kognitivnim poremećajima. Kognitivni poremećaji u oboljelih od maligne bolesti ometaju sposobnost odlučivanja, izvršavanje svakodневnih, profesionalnih i društvenih aktivnosti te znatno umanjuju kvalitetu života.

Noble i sur.³⁴ izložili su *in vitro* stanice zdravog ljudskog mozga i stanice raka trima kemoterapijskim agensima: karmustinu, cisplatinu i citozin arabinozidu, koji se često koriste za liječenje karcinoma dojke, pluća, kolona, mozga, leukemije ili limfoma. Utvrdila se značajna citotoksičnost navedenih citostatika za zdrave (70 – 100 %) nego za zloćudne stanice (40 – 80 %) moždanog tkiva. Noble i sur. pretpostavili su da se radi o dva moguća mehanizma oštećenja moždanog tkiva, od kojih je jedan ometanje staničnog dijeljenja (neurogeneze) u hipokampusu, neophodnog za procese učenja i pamćenja. Drugi pretpostavljeni mehanizam odnosi se na oštećenje oligodendrocita, koji više ne bi bili sposobni proizvoditi mijelin, potreban brzi prijenos signala aksonima³⁴. U prilog ovih shvaćanja govori spoznaja da u miševa ciklofosfamid smanjuje neurogenezu za 30 %, a fluorouracil za 15 %. Neuron mišjeg mozga nastavljali su odumirati još šest tjedana nakon izlaganja citostaticima, neovisno o koncentraciji lijeka, prelasku kroz krvno moždanu barijeru ili sposobnosti diobe stanica. Fluorouracil je uzrokovao dodatno i kolaps suportivnih stanica koje proizvode mije-

lin. Dodavanjem čimbenika rasta IGF-1 (engl. *Insulin-like growth factor 1*) poboljšalo se obnavljanje stanica moždanog tkiva³⁵. Važnu ulogu u obnavljanju neurona nakon oštećenja kemoterapijom ima glikoprotein apolipoprotein E (ApoE) koji olakšava unos, prijenos i raspodjelu lipida u stanici, neophodnih za funkciju neurona. Stoga se ljudski ε4 alel povezuje s dugotrajnim, teškim kognitivnim oštećenjima nakon primjene kemoterapije^{24,26}. Nedavno je u žena nakon kemoterapije raka dojke doksorubicinom, ciklofosfamidom, paklitakselom i/ili karboplatinom i cisplatinom dokazano smanjenje volumena i metaboličke aktivnosti sive tvari frontalnog režnja funkcijskom magnetskom rezonancijom (fMRI) i pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), neovisno o izražavanju ε4 alela³⁶.

Ispitivanjem na životinjskim modelima pokazano je da citostatici ciklofosfamid i fluorouracil prodiru kroz krvno moždanu barijeru, no doksorubicin i paklitaksel, koji je ne prelaze, smanjuju također neurogenezu za 22 %, odnosno 36 %, ukazujući na postojanje više patofizioloških mehanizama uključenih u nastanak kognitivnih poremećaja, koji su trenutno neprepoznati zbog neistraženosti³⁷. Usprkos tome u kliničkoj praksi treba nastaviti s primjenom navedenih citostatika prema indikacijama utvrđenim međunarodnim smjernicama, ali i poticati istraživanja, kako bi se otkrili mehanizmi nastanka neurokognitivnih poremećaja i omogućila zaštita moždanih stanica uzimanjem tvari s povoljnim učincima te kognitivna oštećenja svela na najmanju moguću razinu³³.

Nedavno je utvrđeno da kemoterapija dovodi do pomaka ravnoteže u staničnim oksidativno-redukcijskim reakcijama u smjeru oksidacije. Stvaraju se slobodni radikali koji oštećuju DNK, a pogotovo djeluju na stanice SŽS-a³⁸. Nadalje, kemoterapija je udružena s neravnotežom citokina od kojih su neki neurotoksični. Dokazana je povezanost IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa s kognitivnim promjenama u tijeku terapije zloćudnih bolesti¹⁵⁻¹⁶. Liječenje pacijenata s Hodgkinovom bolesti udruženo je s povišenom razinom proupalnog citokina IL-1β³⁹. Kod pacijentica s rakom dojke, koje su primale paclitaxel, razina IL-6 povećala se tri dana nakon početka terapije u odnosu na razinu prije terapije. To se nije izmjerilo kod pacijentica koje su primale kombinaciju fluorouracila, ciklofosfamida

i metotreksata^{37,38}. Značajne promjene u biljezima aktivacije endotela i broju trombocita dokazane su u žena s rakom dojke koje su primale terapiju antraciklinima, što je povrh mikrotromboembolija u malim krvnim žilama SŽS-a uzrokovanog tvarima podrijetlom iz tumora pridonosilo trombofilnom stanju s posljedičnim propadanjem kognitivnih funkcija. Posebnu pažnju u istraživanju trebalo bi posvetiti neurotransmiterima kao što su noradrenalin, serotonin, GABA, dopamin i drugi neuroaktivni peptidi od kojih su pogotovo zanimljivi endogeni opioidni peptidi, koji u odgovoru na stres stvaraju osjećaj ugođe i time znatno utječu na ljudsko ponašanje i kognitivne funkcije⁴⁰. Hormoni su također poznati po odgovoru na stres. Hormoni koji se prilikom stresnih situacija oslobađaju uglavnom djeluju negativno na kognitivne procese. Iz skupine stresnih hormona koji djeluju negativno na kognitivne funkcije treba istaknuti one iz skupine glukokortikoida poglavito kortizol. Kortizol se u mozgu veže na receptore u područjima mozga odgovornim za kognitivne procese – hipokampus, amigdala i frontalna kora. Promjene u koncentraciji kortizola dovode do niza metaboličkih promjena i kroničnih bolesti kao što su hipertenzija, dislipidemija, imunosupresija te na staničnoj razini dolazi i do oštećenja neurona u području hipokampusa. Navedene metaboličke i stanične promjene uzrokovane povišenjem serumske koncentracije kortizola negativno utječu i dovode do propadanja kognitivnih funkcija⁴¹.

Poboljšavanje kognitivnih sposobnosti zamjećeno je tijekom hormonske terapije estrogenima u postmenopauzalnom razdoblju²⁷. Terapija estrogenima je dugotrajno spriječila smanjivanje verbalne memorije i kognitivne poremećaje u žena kojima su odstranjena oba jajnika prije menopauze, ako je primijenjena odmah nakon zahvata²⁷.

DUGOTRAJNA KOGNITIVNA OŠTEĆENJA KOD PREŽIVJELIH BOLESNIKA

Dugotrajna ili trajna kognitivna oštećenja bilježe se u 15 – 50 % pacijenata koji su preživjeli zloćudnu bolest zahvaljujući liječenju kemoterapijom⁴². Obuhvaćaju vrlo raznolika difuzna oštećenja SŽS-a, kao što su pažnja, koncentracija, verbalna i vizualna memorija i brzina obrade podataka. Kogni-

tivni poremećaj se najviše proučavao u žena koje su primale kemoterapiju zbog karcinoma dojke⁴³, jer su one prve zamijetile izrazite kognitivne poteškoće, koje su kasnije dokazane i u oboljelih od drugih vrsta zloćudnih bolesti. Prema istraživanju Kesler i sur. iz 2011.⁴⁴ žene koje su bile liječene zbog karcinoma dojke pokazale su značajno smanjenu aktivnost u lijevom srednjem dijelu prefrontalnog korteksa u usporedbi s kontrolnom skupinom, bez obzira na način liječenja, no žene u skupini liječenih kemoterapijom pokazale su znatno lošiji ishod, uključujući dodatna smanjenja funkcije u lijevom kaudalnom lateralnom prefrontalnom dijelu i smanjenu izvršnu funkciju u usporedbi sa ženama koje nisu bile liječene kemoterapijom i skupine zdravih žena. Smanjena moždana aktivnost u osmom Brodmanovom području bila je jedinstvena za skupinu liječenih kemoterapijom i može predstavljati potencijalnu neurotoksičnu ozljedu mozga⁴³. Studije na životinjama ukazuju da kemoterapija djeluje toksično na endotelne stanice u mozgu, povećava rizik i stopu stanične smrti i suzbija stanično umnažanje⁴⁵. Nažalost, većina studija ove vrste u ljudi bila je ograničena veličinom uzorka, nedovoljno osjetljivim metodama mjerenja kognicije, dizajnirana kao presječna studija, bez evaluacije kognitivnih funkcija prije terapije i bez longitudinalnog praćenja.

ZAKLJUČAK

Sve je više spoznaja o složenim i sveobuhvatnim patofiziološkim mehanizmima i molekulske osnovi nastanka kognitivnih poremećaja u pacijenata sa zloćudnim bolestima. One stvaraju preduvjet za razvoj specifičnih mjera sprječavanja oštećenja zdravih stanica SŽS-a, bilo djelovanjem samih tumorskih stanica, njihovih proizvoda ili kemoterapije te poboljšanjem liječenja kognitivnih poremećaja već od najranije faze bolesti, a pogotovo za razlučivanje pacijenata, koji će osnove svoje genske predispozicije spadati u rizičnu skupinu za razvoj težih i dugotrajnijih kognitivnih oštećenja uslijed kemoterapije, koja bi u tom slučaju mogla biti prilagođena. Stalno prisutna briga o kognitivnim funkcijama pacijenata s malignom bolešću predstavlja vrijedan doprinos očuvanju njihove kvalitete života te vraćanje u produktivan i kreativan život.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH et al. Cognitive Complaints After Breast Cancer Treatments: Examining the Relationship With Neuropsychological Test Performance. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:791-801.
- Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, Mccorkle R. *Psycho-oncology*. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy-a descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011;20:539-48.
- Vardy J, Wong K, Yi QL, Park A, Maruff P, Wagner L et al. Assessing cognitive functions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:1111-8.
- Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19:623-9.
- Benveniste H, Zhang S, Reinsel RA, Li H, Lee H, Rebecchi M et al. Brain metabolomic profiles of lung cancer patients prior to treatment characterized by proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Clin Exp Med* 2012;5:154-64.
- Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system: I. Expression and recognition. *Trends Neurosci* 1995;18:83-8.
- Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system: II. Actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995;18:130-6.
- Kluger MJ. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991;71:93-127.
- Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety* 2013;30:297-306.
- Banks WA. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* 2005;11:973-84.
- Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:289-300.
- Rothwell NJ, Strijbos PJ. Cytokines in neurodegeneration and repair. *Int J Dev Neurosci* 1995;13:179-85.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104:788-93.
- Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-7.
- Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, Sorsky J, Lubaroff DM. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 2005;104:305-13.
- Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N, Okajama M, Matsuyana T, Sakai H et al. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer. *Clinical Biochemistry* 2012;45:207-11.
- McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:355-66.
- Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinlins KM, Crieffeld A, Lynch KR et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med* 2010;207:1067-80.
- Porcellini E, Davis EJ, Chiappelli M, Ianni E, Di Stefano G, Forti P et al. Elevated plasma levels of alpha-1-antichymotrypsin in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease: a potential therapeutic target. *Curr Pharm Des* 2008;14:2659-64.
- Schagen SB, Klein M, Reijneveld JC, Brain E, Deprez S, Joly F et al. Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *Eur J Cancer Suppl* 2014;12:29-40.
- Fiocco AJ, Lindquist K, Ferrell R, Li R, Simonsick EM, Nalls M et al. COMT genotype and cognitive function: an 8-year longitudinal study in white and black elders. *Neurology* 2010;74:1296-302.
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Mullan M, Duara R. Apolipoprotein E polymorphism and cognitive impairment in a bi-ethnic community-dwelling elderly sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:8-14.
- Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 2003;338:123-6.
- Carrasquillo MM, Bu G, HM Nielsen. Apolipoprotein E. In: Morgan K, Carrasquillo MM (eds). *Genetic Variants in Alzheimer's Disease*. New York: Springer, 2013;7-23.
- Malhotra AK, Kestler L, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *Am J Psychiatry* 2002;159:652-4.
- Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: Lessons we have learned. *Behavioral Neuroscience* 2012;126:123-7.
- DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002;51:145-55.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.
- Oya H, Kawamura T, Shimizu T, Bannai M, Kawamura H, Minagawa M et al. The differential effect of stress on natural killer T (NKT) and NK cell function. *Clin Exp Immunol* 2000;121:384-90.
- Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Catecholamine-induced interleukin-10 release: a key mechanism in systemic immunodepression after brain injury. *Crit Care* 1999;3:107-11.
- Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Sabbagh MN et al. The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:126-31.

33. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Matt LA, Skalla K et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:485-93.
34. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006;5:22.
35. Janelins MC, Roscoe JA, Berg MJ, Thompson BD, Gallagher MJ, Morrow GR et al. IGF-1 partially restores chemotherapy-induced reductions in neural cell proliferation in adult C57BL/6 mice. *Cancer Invest* 2010;28:544-53.
36. McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study. *Brain Behav Immun* 2013;(Suppl):117-25.
37. Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J et al. Change in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine* 2004;25:94-102.
38. Mills PJ, Ancoli-Israel S, Parker B, Natarajan L, Hong S, Jain S et al. Predictors of inflammation in response to anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *Brain Behav Immun* 2008;22:98-104.
39. Villani F, Busia A, Villani M, Vismara C, Viviani S, Bonfante V. Serum cytokine in response to chemo-radiotherapy for Hodgkin's disease. *Tumori* 2008;94:803-8.
40. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-Immune Mechanisms of Behavioral Comorbidities in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:971-82.
41. Lara VP, Caramelli P, Teixeira AL, Barbosa MT, Carmona KC, Carvalho MG et al. High cortisol levels are associated with cognitive impairment no-dementia (CIND) and dementia. *Clin Chim Acta*. 2013;423:18-22.
42. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:967-82.
43. O'Shaughnessy JA. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;(Suppl):116-20.
44. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal Cortex and Executive Function Impairments in Primary Breast Cancer. *Arch Neurol* 2011;68:1447-53.
45. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006;5:22.